

Europäische Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Numéro de publication : 0 669 322 A1

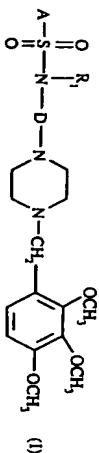
DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt : 8540394.4
Date de dépôt : 23.02.85
Int. Cl. : C07D 247/02, C07D 271/12, C07D 311/14, C07D 285/14, C07D 295/12, C07D 401/12, C07D 213/42

<p>30 Priorité : 25.02.84 FR 9402159</p> <p>32 Date de publication de la demande : 30.08.85 Bulletin 85/35</p> <p>34 Esus contractants désignés : AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT U LU NL PT SE</p> <p>36 Demandeur : ADIR ET COMPAGNIE 1 rue Garde Hébert F-92415 Courbevoie Cédex (FR)</p> <p>37 Inventeur : Padillon, Jean-Louis 8 Allée des Bégonias F-78110 Le Vésinet (FR)</p>	<p>Inventeur : Villain, Jean-Paul 21 rue des Vallées F-92280 Chateaufort (FR) Inventeur : Villeneuve, Nicole 133 rue Danton Bat A1 F-92500 Rueil Malmaison (FR) Inventeur : Ilhou, Jean-Pierre 47bd R. Wallace F-92800 Puteaux (FR) Inventeur : Bidouard, Jean-Pierre 15 rue Auguste Blanqui F-91380 Chilly Mazarin (FR)</p> <p>37 Mandataire : Reverbor, Marcelle ADIR 1, rue Garde Hébert F-92415 Courbevoie Cédex (FR)</p>
---	---

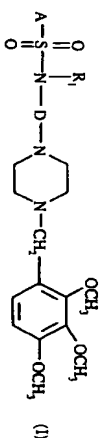
34 Nouvelles sulfonamides substituées, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

37 Les sulfonamides substituées de formule I :

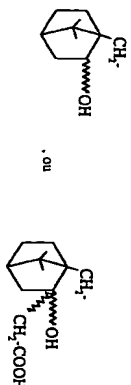
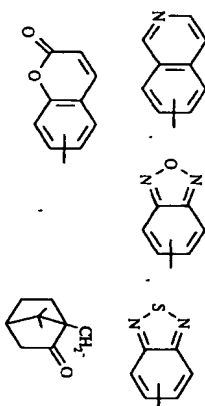


dans laquelle :
A, R₁ et D ont les significations définies dans la description, leurs sels physiologiquement tolérables et leur utilisation comme médicaments.

La présente invention a pour objet de nouvelles sulfonamides substituées, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.
Elle concerne plus particulièrement :
- les sulfonamides substituées de formule I :

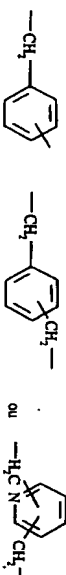


dans laquelle :
- A représente un radical de formule :

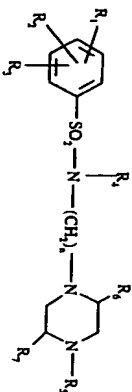


- R₁ représente :
a) un atome d'hydrogène,
b) un radical alkyle linéaire de 1 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, phényle, pyrrolyle ou thiényl, eux-mêmes éventuellement substitués soit par un ou plusieurs atomes d'halogène, soit par un radical hydroxyle,
c) un radical alkenyle de 3 à 7 atomes de carbone (comme par exemple -CH₂-CH=CH₂), ou
d) un radical alkynyle de 3 à 7 atomes de carbone (comme par exemple -CH₂-C≡CH) ;
et

- D représente :
a) une chaîne hydrocarbonée linéaire saturée contenant de 2 à 6 atomes de carbone interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou un cycle cyclopropane ou substituée par un gem-diméthyle, ou
b) un groupement de formule :



- ainsi que leurs sels d'addition physiologiquement tolérables avec des acides appropriés.
L'état antérieur de la technique la plus proche de la présente invention est illustré par la demande de brevet européen, publiée sous le n° 0 330 065 A, qui concerne des sulfonamides de formule :

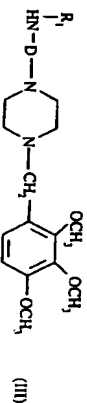


10 c'est à dire des composés dans lesquels la fonction sulfonamide est toujours liée à un cycle benzénique lui-même éventuellement substitué mais qui n'indiquent pas suggère nullement les radicaux bicycliques de formule A tels que définis pour la formule I précédemment décrite.

En conséquence, la référence EP 0 330 085 A ne saurait influencer la brevetabilité de la présente demande. La présente invention a aussi pour objet le procédé de préparation des composés de formule I caractérisé en ce que l'on fait réagir un sulfochlorure de formule II :

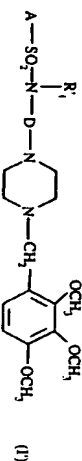


15 dans laquelle A prend la signification précédemment définie, avec une amine de formule III :



20 dans laquelle R1 et R2 ont les significations précédemment définies.

D'autre part, les composés de formule I dans laquelle R1 prend les valeurs énoncées précédemment à l'exception de la valeur hydrogène, c'est à dire les composés répondant à la formule I :



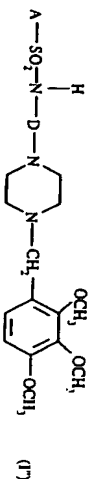
30 dans laquelle :

A et D ont les significations précédemment définies et R1' représente :

35 a) un radical alkyde linéaire de 1 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, phényle, pyrrolyle ou thienyle, eux-mêmes éventuellement substitués soit par un ou plusieurs atomes d'halogène, soit par un radical hydroxy,

36 b) un radical alkenyle de 3 à 7 atomes de carbone (comme par exemple -CH2-CH=CH2), ou

37 c) un radical alkylyne de 3 à 7 atomes de carbone (comme par exemple -CH2-C≡CH) peuvent également être préparés en faisant réagir les composés de formule I dans laquelle R1 est uniquement un atome d'hydrogène, c'est à dire en faisant réagir les composés de formule I' :



40 dans laquelle A et D ont les significations précédemment définies, avec de l'hydruure de sodium puis un halogénure de formule II :



45 dans laquelle R1' prend la signification énoncée précédemment et X représente un atome d'halogène, en opérant dans un solvant approprié tel que le N,N-diméthylacétamide.

Les composés de formule I peuvent être transformés en sels d'addition avec des acides physiologiquement tolérables, sels qui font, à ce titre, partie de l'invention. Comme acides utilisables pour la formation de

ces sels, on peut citer, par exemple, dans la série minérale, les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique et dans la série organique, les acides acétique, propionique, maléique, fumarique, tartrique, oxalique, benzoïque, méthanesulfonique et séthionique.

Tous les sulfochlorures de départ de formule I sont décrits dans la littérature.

5 Les matières premières de formule II ont été préparées à partir de produits connus par des méthodes diverses selon les significations de D et R1, comme mentionné dans les exemples ci-après.

Les composés de la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes. En particulier pour ces composés, ont été mis en évidence :

IN VITRO

- d'une part : leur activité antihypoxique prévenant la dysfonction de coeurs isolés de rat au cours de protocoles d'hypoxie réoxygénation et limitant la nécrose de cellules cardiaques induite par une hypoxie
- d'autre part : leur capacité protectrice vis-à-vis d'un modèle de surcharge calcique intra-cellulaire ; la nécrose de cellules cardiaques de rat induite par paroxone du calcium ;

15 et
 - IN VIVO : leur activité anti-ischémique au cours de protocoles d'ischémie myocardique induite par anémose coronaire chez le porc.

Ces propriétés permettent l'utilisation des composés de la présente invention comme médicament dans le traitement préventif ou curatif des pathologies ischémiques notamment dans le domaine cardiovasculaire : angor de poitrine, infarctus du myocarde et les conséquences des cardiopathies ischémiques (trouble du rythme, insuffisance cardiaque) et de la pathologie vasculaire périphérique.

20 Les dérivés de la présente invention peuvent également être utilisés dans le domaine cérébral, notamment pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral et des manifestations dérivées liées aux troubles circulatoires cérébraux chroniques : dans le domaine ophtalmologique : notamment pour le traitement des troubles rétinien d'origine vasculaire, et dans les manifestations neurosensorielles d'origine ischémique.

25 La posologie peut varier notablement selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de la maladie et les traitements associés et s'échelonne de 1 à 200 mg de principe actif, 1 à 3 fois par jour.

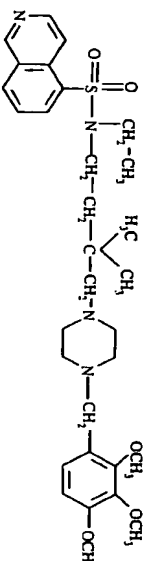
La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule I ou un de ses sels physiologiquement tolérable, mélange ou associé à un ou plusieurs excipients pharmaceutiques appropriés.

30 Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée permettant de 1 à 200 mg de principe actif. Elles peuvent par exemple revêtir la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables et être administrées selon les cas par voie orale, rectale ou parentérale.

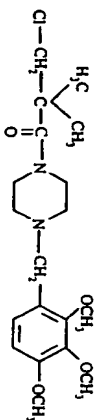
35 Les exemples suivants illustrent la présente invention. Les points de fusion sont, sauf mention contraire, déterminés à la platine chauffante de Kofler.

Exemple 1

40 N-éthyl-N-(3-(3-diméthyl-4-(4-(2,3,4-triméthoxyphényl)piperazin-1-yl)butyl)isquinolin-5-yl)sulfonamide :

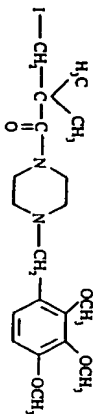


45 1) On ajoute goutte à goutte 0,1 mole de chlorure de l'acide 3-chloro-2,2-diméthylpropionique sous agitation au mélange de 0,1 mole de N-(2,3,4-triméthoxyphényl)piperazine, 0,1 mole de tréthylamine dans 250 ml de benzène. Après une nuit de contact sous agitation, on transvase en ampoule et lave à l'eau. On sépare le produit attendu de formule :



sous forme d'huile avec un rendement de 54 %.

2) 0,053 mole du produit ainsi obtenu et 0,063 mole d'iodure de sodium dans 600 ml de méthyléthylcétone sont portés à reflux pendant 24 heures. Après contrôle par HPLC, on rajoute 0,063 mole d'iodure de sodium suivi d'un reflux de 24 heures. On ramène l'ensemble à température ambiante, évapore, reprend à l'éther, lave au thiosulfate de sodium normal. On obtient le produit attendu de formule :



sous forme d'huile avec un rendement de 85 %.

3) Le dérivé iodé ci-dessus obtenu est porté à 100 °C sous agitation avec deux équivalents de cyanure de sodium dans 100 ml de diméthylformamide pendant 6 heures. On évapore ensuite le diméthylformamide, reprend à l'eau et extrait à l'éther. Le nitrile ainsi obtenu, sous forme d'huile, avec un rendement de 54 % est utilisé tel quel sans autre purification.

4) Le nitrile obtenu ci-dessus est dissout dans 250 ml de tétrahydrofurane et la solution ainsi obtenue est soumise à l'action de 10 équivalents de borane diméthyl sulfure. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 8 heures.

Après solvolyses avec 25 ml de méthanol puis évaporation et hydrolyses par 40 ml d'HCl concentré dans 80 ml de méthanol, on évapore, reprend à l'eau, extrait à l'éther, basifie la phase aqueuse et extrait à l'acétate d'éthyle. On obtient l'amine attendue sous forme d'huile, avec un rendement de 80 %.

5) A 0,017 mole de l'amine ci-dessus obtenue et 0,034 mole de triéthylamine dans 65 ml de chlorure de méthylène, on ajoute par fractions, à température ambiante, 0,017 mole de chlorhydrate d'(isoquinolin-5-yl) sulfochlorure. On laisse en contact sous agitation durant la nuit, puis transvase en ampoule, lave par 100 ml de soude normale et sèche la phase organique. Ensuite, on chromatographie dans un système $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ (85-5) sur colonne de silice et recueille 6,3 g de produit attendu, sous forme d'huile 8) 2,8 g (0,005 mole) du sulfonamide préparé à l'étape précédente, dissout dans 30 ml de diméthyl acétamide, sont scellés avec la quantité stœchiométrique d'hydruure de sodium à 80 %. Après la fin du dégagement gazeux, on ajoute 0,005 mole d'iodure d'éthyle et laisse le mélange réactionnel sous agitation durant la nuit. Puis on dilue abondamment à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore. On obtient alors le produit titre de l'exemple 1, sous forme d'huile avec un rendement de 84 %. La diluante du N-éthyl N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl) butyl) (isoquinolin-5-yl)sulfonamide fond à 143-146 °C.

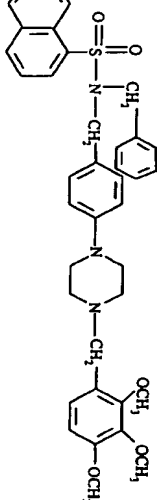
Exemples 2 - 5

En opérant par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 1, ont été préparés les composés objet des exemples suivants :

- 2) Le N-benzyl N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl)butyl) (isoquinolin-5-yl)sulfonamide, PF du 2,8 fumarate correspondant : 174-178 °C.
- 3) Le (1R) N-éthyl N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl)butyl) 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 243-245 °C.
- 4) Le (1S) N-éthyl N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl)butyl) 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 243-245 °C.
- 5) Le (1R) N-benzyl N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl)butyl) 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 186-191 °C.

Exemple 6

N-benzyl N-[(4-{(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl}phénylméthyl) (isoquinolin-5-yl)sulfonamide



1) On porte à 100 °C sous agitation pendant 8 heures 0,2 mole de fluorobenzoitrile, 0,2 mole de carbonate de potassium et 0,2 mole de N-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazine.

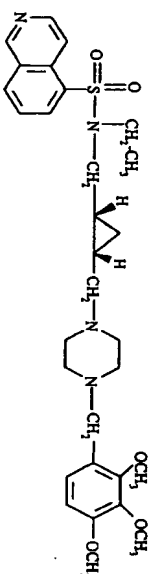
Puis on dilue à l'eau, extrait à l'éther, épulse la phase organique à l'acide chlorhydrique normal, basifie les phases aqueuses réunies, à froid, par de la soude concentrée et extrait à l'acétate d'éthyle. On obtient le nitrile attendu, sous forme d'huile, avec un rendement de 40 %.

2) Le nitrile ainsi obtenu est réduit par un équivalent d'aluminohydruure de lithium dans 150 ml de tétrahydrofurane. Après décomposition, on obtient une huile que l'on soumet à une chromatoflash en éluant avec $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH/NH}_4\text{OH}$ (85/5/0,5). On obtient l'amine attendue, sous forme d'une huile, avec un rendement de 37 %.

3) Le couplage de l'amine ci-dessus obtenue avec l'(isoquinolin-5-yl)sulfochlorure est réalisé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 (paragraphe 5). Le N-alkylation est réalisée par la méthode décrite dans l'exemple 1 (paragraphe 6) mais en utilisant le bromure de benzyle à la place de l'iodure d'éthyle. On obtient ainsi le produit titre de l'exemple 6 dont le chlorhydrate fond à 152-155 °C.

Exemple 7 :

Le cis N-éthyl N-(2-{(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl) méthyl)pyrrolidinylméthyl) (isoquinolin-5-yl)sulfonamide.



1) Préparation du mélange cis-trans de 2-cyanocycloprop-1-yl carboxylate de méthyle :



On coile sur une suspension de 50 ml de iotène et 0,5 mole d'hydruure de sodium, le mélange de 0,5 mole d'acrylonitrile et de 0,5 mole de chlorocétate de méthyle. On laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant une nuit, puis on décompose très lentement par 150 ml d'éther contenant 16 ml de méthanol. On transvase en ampoule, dilue à l'éther, lave par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore.

Par distillation on recueille le mélange cis-trans. E_b 16 mm = 120-140 °C (Rendement : 20 %). Par distillation on recueille le mélange cis-trans de 2-cyanocycloprop-1-yl carboxylate :

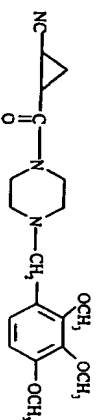
2) Préparation du mélange cis-trans de 2-cyanocycloprop-1-yl carboxylate :



5 On aspersionne 11,7 g (0,039 mole) du 2-cyano-cycloprop-1-yl carboxylate de méthyle précédemment obtenu avec 100 ml de soude normale et 50 ml d'éthanol, sous agitation durant une nuit. On évapore l'alcool, ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique normal, évapore à sec à poids constant.

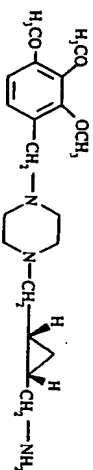
10 On reprend le précipité par 100 ml d'acétonitrile, filtre le chlorure de sodium et évapore. On obtient le mélange cis-trans d'acide 2-cyano-cycloprop-1-yl carboxylique, PF : 80-80 °C (Rendement : 81 %).

3) Préparation de 1-cyano-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] carbonyl cyclopropane sous formes séparées d'isomères cis et trans :



20 On ajoute en une fois 12,2 g (0,075 mole) de carbonyl diméridazole à la suspension de 8,4 g (0,075 mole) d'acide 2-cyano-cycloprop-1-yl carboxylique et des 50 ml de CH_2Cl_2 et laisse l'ensemble sous agitation durant deux heures après la fin du dégagement gazeux. On coule goutte à goutte 20 g (0,075 mole) de 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine dans 100 ml de CH_2Cl_2 et laisse l'ensemble sous agitation durant la nuit. Puis on transvase en ampoule, lave à l'eau, sèche et évapore. Après chromatoflash, on obtient 8,3 g (35 %) de l'isomère trans (huile) et 11,1 g (47 %) de l'isomère cis, PF : 108-110 °C.

25 4) Préparation de la cis-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cycloprop-1-yl méthylamine :

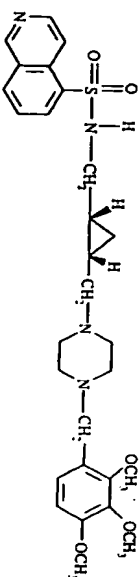


35 On coule goutte à goutte 22,7 g (0,3 mole) de bromure diméthyl sulfure sur la solution agitée de 8,3 g du cis-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cycloprop-1-yl méthylamine. On chauffe à température ambiante, décompose lentement par 20 ml de méthanol et maintient à reflux jusqu'à la fin du dégagement gazeux.

40 Puis on évapore, reprend par 50 ml de méthanol et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et porte à reflux jusqu'à la fin du dégagement gazeux.

On évapore ensuite le méthanol, basifie à froid la phase aqueuse, extrait à l'éther, sèche et évapore. Rendement : 2,3 g (28 %).

5) Préparation du composé cis de formule :



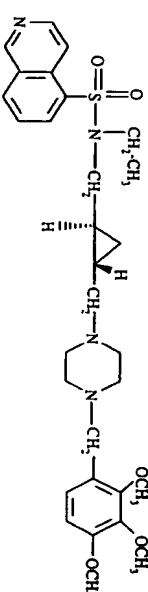
45 On ajoute par fractions 1,1 g (0,004 mole) de chlorhydrate d'isoquinoléin-5-ylsulfonchlorure à une solution de 2,3 g (0,008 mole) de cis-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cycloprop-1-yl méthylamine et 0,8 g de triéthylamine dans 25 ml de CH_2Cl_2 . On laisse en contact durant une nuit puis transvase en ampoule, lave à la soude normale, puis à l'eau et évapore. Après chromatoflash en éluant avec $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5), on obtient 1,2 g du produit attendu avec un rendement de 57 %.

8) Préparation du composé titre de l'exemple 7 :

1,2 g (0,0024 mole) du sulfonamide obtenu en 5) dans 15 ml de diméthylacétamide est scaldé avec 0,1 g d'hydruure de sodium à 60 °C. Puis on ajoute 0,4 g d'iodure d'éthyle et laisse le mélange sous agitation à température ambiante durant la nuit. On dilue à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après chromatoflash en éluant avec $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5), on obtient 1g de substance désirée (Rendement : 80 %). La sautication est réalisée par dissolution dans 5 ml d'acétate d'éthyle auxquels on ajoute 3 équivalents d' HCl N dans l'éther. On filtre, sèche, et cristallise le produit dans 5 ml de cyanure de méthyle. On obtient ainsi le trichlorhydrate de cis-N-éthyl N-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cyclopropylméthyl (isoquinoléin-5-yl)sulfonamide, PF : 175 °C.

Exemple 8

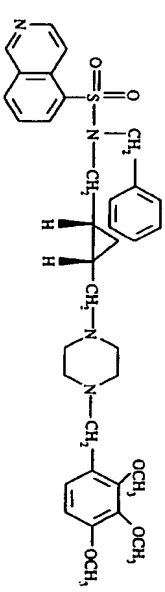
Le trans-N-éthyl N-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cyclopropylméthyl (isoquinoléin-5-yl)sulfonamide :



25 a été préparé par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 7 mais en remplaçant à partir du paragraphe 4) le composé cis par le dérivé trans correspondant. Le trichlorhydrate du produit titre de l'exemple 8 fond à 182-185 °C.

Exemple 9

Le cis-N-benzyl N-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cyclopropylméthyl (isoquinoléin-5-yl)sulfonamide :

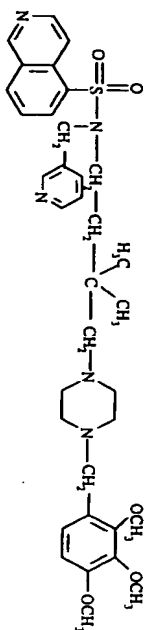


45 a été préparé comme indiqué dans l'exemple 7 mais en remplaçant dans le paragraphe 6) l'iodure d'éthyle par le bromure de benzyle.

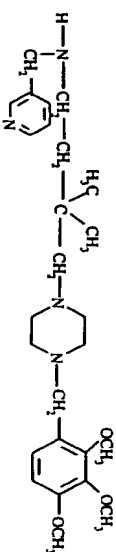
On obtient ainsi le trichlorhydrate de cis-N-benzyl N-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cyclopropylméthyl (isoquinoléin-5-yl)sulfonamide, PF : 202-204 °C.

Exemple 10

50 N-(pyrid-3-yl) méthyl N-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]butyl (isoquinoléin-5-yl)sulfonamide :



1) Préparation de l'amine de formule :



7,3 g (0,02 mole) de l'amine obtenue au paragraphe 4) de l'exemple 1 sont portés au reflux, dans 80 ml d'éthanol, avec 2,14 g (0,02 mole) de 3-pyridine carboxaldéhyde.

Après retour à température ambiante, on ajoute par portions, 0,8 g de borohydrure de sodium. On laisse en contact pendant 4 heures après la fin du dégagement gazeux. Puis on dilue à l'eau et extrait à l'éther. Après séchage et évaporation, on obtient 6,5 g d'une huile dont les caractéristiques correspondent au produit attendu et que l'on utilise tel quel, sans autre purification.

2) Préparation du composé titre de l'exemple 10 :

L'amine ci-dessus obtenue est condensée avec le chlorhydrate d'isouquinoléin-5-ylsulfonchlore, selon la méthode décrite dans l'exemple 1 paragraphe 5) pour conduire au composé titre de l'exemple 10 dont le tétrachlorhydrate fond à une température supérieure à 260 °C.

Exemples 11-14

En opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 10, ont été préparés les composés objet des exemples suivants :

11) le N-(pyrid-2-yl méthyl) N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazin-1-yl) butyl) (isouquinoléin-5-yl)sulfonamide, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridinecarboxaldéhyde par le 2-pyridinecarboxaldéhyde.

La base libre obtenue fond à 110-113 °C.

12) Le N-(pyrid-4-yl méthyl) N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazin-1-yl) butyl) (isouquinoléin-5-yl)sulfonamide, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridine carboxaldéhyde par le 4-pyridine carboxaldéhyde. Le tétraméthanesulfonate du produit titre fond à 143-148 °C.

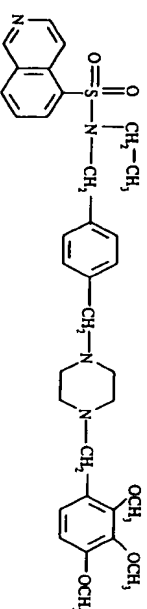
13) Le N-(thioph-2-yl méthyl) N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazin-1-yl) butyl) (isouquinoléin-5-yl)sulfonamide, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridinecarboxaldéhyde par le 2-thiophène carboxaldéhyde. Le tétrachlorhydrate du produit titre fond à 168-180 °C.

14) Le N-(thioph-3-yl méthyl) N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazin-1-yl) butyl) (isouquinoléin-5-yl)sulfonamide, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridinecarboxaldéhyde par le 3-thiophène carboxaldéhyde.

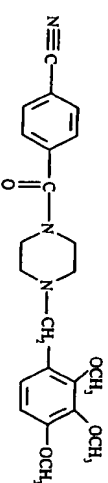
Le tétrachlorhydrate du produit titre fond à 158-160 °C.

Exemple 15

N-allyl N-((4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazin-1-yl)méthyl)benzyl) (isouquinoléin-5-yl)sulfonamide :



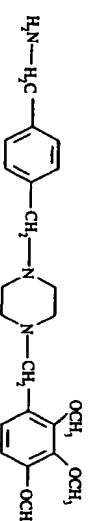
1) Préparation du nitrile de formule :



A une suspension de 25 g (0,17 mole) d'acide p-cyanobenzoïque, dans 250 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 27,8 g (0,17 mole) de carbonyldiimidazole.

À la fin du dégagement gazeux, on laisse encore deux heures en contact. À la solution formée, on ajoute alors par un goutte à goutte rapide une solution de 45,3 g (0,17 mole) de 1-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazine en solution dans 100 ml de chlorure de méthylène. Après avoir laissé le mélange réactionnel à température ambiante pendant la nuit, on lave à l'eau puis à la soude, puis de nouveau à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore pour obtenir 65,8 g de produit attendu, sous forme d'huile.

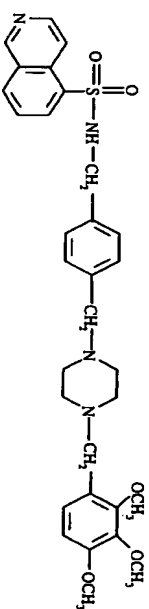
2) Préparation de l'amine de formule :



A 10 g (0,0278 mole) du produit obtenu à l'étape précédente dissout dans 280 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte en 15 minutes environ 21 ml de borane diméthyl sulfure.

On maintient à reflux pendant une nuit. On laisse refroidir puis solvolyse par 43,7 ml de méthanol contenant quelques gouttes d'acide sulfurique. Après un reflux de 4 heures, on évapore à sec, reprend par du chlorure de méthylène, lave à l'eau et sèche sur $MgSO_4$. On obtient après évaporation 5 g du produit attendu, sous forme d'huile.

3) Préparation du composé de formule :



L'amine ci-dessus obtenue [15 g (0,014 mole)] est condensée avec le chlorhydrate d'isouquinoléin-5-ylsulfonchlore selon la méthode décrite dans l'exemple 1 paragraphe 5) pour conduire au composé attendu, après purification par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5), et obtenir 2,4 g de composé pur.

4) Préparation du composé titre :

2,4 g (0,0041 mole) du composé ci-dessus obtenu sont traités selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 paragraphe 6). On obtient, après purification par chromatographie (flash sur silice en éluant avec CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5), 2,1 g de base libre qui traitée par 3,5 ml d'éther chlorhydraté 3,5 N conduit

ou tréhalhydrate du composé titre, PF : 220-222 °C.

Exemple 16

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'activité protectrice cardiaque des produits de la présente invention a été démontrée :

In vitro

- d'une part sur coeurs isolés de rats soumis à un cycle d'hypoxie réoxygénation ainsi que sur des cellules cardiaques de rat soumises à une nécrose hypoxique,
- d'autre part sur un modèle de surcharge calcique intracellulaire: le nécrose de cellules cardiaques de rat induite par paradoxe du calcium.

In vivo

au cours d'aploplasies d'ischémie myocardique induite par atherose coronarale chez le porc.

A - ETUDE IN VITRO

1 - MATERIEL ET METHODE

1.1 - Hypoxie réoxygénation sur coeur isolé de rat

Les coeurs de rats mâles Wistar (325 - 375g - élevage Charles River) anesthésiés par voie intrapéritonéale au pentobarbital sodique (30mg/kg IP) sont prélevés après injection d'héparine IV (1ml/kg) et rapidement perfusés selon la technique de Langendorff à une pression constante de 70mmHg et stimulés électriquement à 5Hz par l'intermédiaire d'électrodes de platine. Les contractions isovolumétriques sont enregistrées par l'intermédiaire d'un ballonnet en polyéthylène relié à un capteur de pression (P23-Gould) introduit dans le ventricule gauche de manière à obtenir une pression diastolique d'environ 10mmHg.

La solution physiologique utilisée, thermostatée à 37°C, a la composition suivante (mM): NaCl, 118; KCl, 4,7; KH_2PO_4 , 1,2; MgCl_2 , 1,2; CaCl_2 , 1,3; NaHCO_3 , 25; Glucose, 8; pH: 7,4; 95% O_2 -5% CO_2 . Après une période de stabilisation de 20 à 30 minutes, le coeur est soumis à une hypoxie de 60 minutes (réalisée par 95% de N_2 + 5% CO_2 ; PO_2 <60 mmHg) suivie par une réoxygénation de 30 minutes, le composé à tester est mis en incubation 15 minutes avant et pendant la durée de l'hypoxie. Pour les expériences ex-vivo, le composé est administré par voie orale (1ml/kg) 3 heures avant le sacrifice de l'animal.

1.2 - Etudes sur cellules cardiaques de rat

Les cultures primaires de cardiomyocytes sont réalisées à partir de coeur de rate nouveau-nés. Les cellules cardiaques sont utilisées entre les quatrième et sixième jours après la mise en culture.

1.2.1. Nécrose de cellules cardiaques de rat induite par hypoxie.

Les cellules soumisees à l'hypoxie sont incubées 3 ou 4 heures sous azote dans une chambre de pression thermostatée à 37°C. Les cellules sont traitées avec les molécules testées uniquement au moment de la mise en hypoxie. Les cellules sont traitées avec les molécules testées en mesurant spectrophotométriquement le pourcentage cellulaire de lactate déshydrogénase libéré dans le surnageant après 3 ou 4 heures d'incubation.

1.2.2. Nécrose de cellules cardiaques de rat induite par paradoxe du calcium

Les cellules cardiaques sont tout d'abord incubées 30 minutes dans un tampon sans calcium ni magnésium, mais supplémenté avec 1mM en EDTA. Après élimination du surnageant, les cellules sont ensuite incubées 4 heures dans un tampon 3,8 mM en calcium. Les cellules sont traitées deux fois avec les molécules testées: au moment du passage en tampon EDTA puis lors de transfert en tampon Ca^{2+} 3,8mM.

2 - RESULTATS

2.1. Effets sur coeurs isolés de rats soumis à une hypoxie réoxygénation

Le tableau 1 montre que les composés de l'invention, aux concentrations utilisées: 10-4M, 3 x 10-4M ou 5 x 10-4M, réduisent la contracture se développant après 60 minutes d'hypoxie de 20% à 63% et de 35% à 65% après 30 minutes de réoxygénation. Ils permettent par ailleurs une meilleure récupération fonctionnelle des coeurs au cours de la réoxygénation: la pression ventriculaire des coeurs traités atteint en effet 48% à 59,7% de sa valeur initiale avant hypoxie alors que celle des coeurs contrôles reste limitée de 22,5% à 33,5% de sa valeur initiale.

Le tableau 2 montre que les coeurs provenant de rats traités par le composé de l'exemple 2 par voie orale sont protégés par rapport aux coeurs provenant d'animaux contrôles vis-à-vis des modifications induites par une hypoxie réoxygénation réalisée ex vivo:

1. réduction de la contracture développée après 60 minutes d'hypoxie et 30 minutes de réoxy-

génation respectivement de 50% et de 37% par rapport à celle développée par les coeurs des animaux contrôles;

2. récupération de la pression ventriculaire (56% de sa valeur initiale) supérieure à celle des coeurs des animaux contrôles (33,5% de sa valeur initiale).

Tableau 1 :

Effet des composés de l'invention sur la contracture et la récupération fonctionnelle de coeurs isolés de rat soumis à une hypoxie réoxygénation.					
Composés	Concentration (M)	n	Contracture (mmHg)		Pression ventriculaire gauche % de la valeur initiale avant hypoxie
			Hypoxie 60 min	Réoxygénation 30 min	
Contrôle		7	48,0±7,1	29,3±8,0	33,5±8,2
Exemple 1	10 ⁻⁴	8	32,3±1,8	7,8±3,4	72,4±9,4
Contrôle		12	50,2±4,6	27,7±4,6	22,5±6,2
Exemple 10	5x10 ⁻⁷	3	18,7±5,8	1,3±1,3	89,7±11,8
Exemple 15	3x10 ⁻⁷	5	40,0±6,2	18,0±7,2	48,1±4,9

Tableau 2 :

Effet du composé de l'exemple 2 administré par voie orale chez le rat sur la contracture et la récupération fonctionnelle de coeurs isolés soumis ex vivo à une hypoxie réoxygénation.				
Composé	n	Contracture (mmHg)		Pression ventriculaire gauche % de la valeur initiale avant hypoxie
		Hypoxie 60 min	Réoxygénation 30 min	Réoxygénation 30 min
Contrôle	5	47,8±2,4	19,2±4,8	33,5±8,2
Exemple 2	7	23,7±6,1	12,0±6,8	56,6±7,8
10mg/kg PO				

2.2 - Etudes sur cellules cardiaques

2.2.1 - Effets sur la nécrose de cellules cardiaques de rat induite par hypoxie

Le tableau 3 montre que les composés de l'invention réduisant la nécrose hypoxique de façon concentration dépendante, dès la concentration de 10-4M. La protection maximale varie de 49,4 à 78,4% selon les composés.

Tableau 3 : Nécrose de cellules cardiaques de rat induite par hypoxie

Concentration (M)	0	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
Composés				
Exemple 2	100	56,8	23,6	47,1
Exemple 10	100	83,2	91,6	46,5
Exemple 15	100	75,7	67,7	50,6

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la nécrose des cellules induites par l'hypoxie seule (index de nécrose 100).

2.2.2 - Effets sur la nécrose de cellules cardiaques de rat induite par calcium paradoxe

Le tableau 4 montre que les composés limitent la nécrose induite par paradoxe du calcium. La protection maximale atteint 70 à 83% aux concentrations de 10⁻⁴M ou 10⁻⁵M.

Tableau 4 : Nécrose de cellules cardiaques de rat induite par paradoxe au calcium

Concentration (M)	0	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Composés				
Exemple 2	100	70,8	30,1	35,3
Exemple 15	100	103,7	15,7	6,8

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la nécrose des cellules induites par calcium paradoxe seul (index de nécrose 100).

B - ETUDE IN VIVO

1 - MATERIELS ET METHODES

L'étude est réalisée sur des porcs "Large White" des deux sexes âgés de 3 mois et pesant 18 à 23 kg.

Les animaux sont anesthésiés au Zoletil® (15mg/kg i/m). L'anesthésie est maintenue par une perfusion de 6 à 8 mg/kg/h de thiopental sodique.

Ils sont immédiatement intubés et ventilés avec un mélange air + O₂.

Une thoracotomie en "T" est réalisée par section longitudinale du sternum et incision entre la 4ème et 5ème côte.

Le coeur est suspendu dans un biseau péricardique réalisé par section et fixation du péricarde en quatre points aux muscles thoraciques.

Une bague de débit électromagnétique est placée au niveau de la branche interventriculaire antérieure de la coronaire gauche, un ballonnet pneumatique est placé immédiatement en aval de cette bague. Cet ensemble étant destiné à la réalisation de sténose coronaire sous contrôle de débit. Des cristaux plicz-electriques reliés à un sonomètre Tison sont implantés dans la sous endocard de la paroi ventriculaire gauche selon un plan circulaire perpendiculaire à l'axe cardiaque. Ces cristaux sont destinés à l'enregistrement d'ECG endocardiques dans la zone irriguée par l'artère coronaire sténosée.

2 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'ischémie myocardique est réalisée par inflation du ballonnet induisant une réduction du débit coronaire de 50 à 60%.

Deux sténoses identiques de 3 minutes aux effets reproductibles et réversibles sont réalisées, séparées par un intervalle de récupération de 55 minutes.

Le traitement est administré par voie veineuse 10 minutes avant la sténose en perfusion de 5 minutes:

- perfusion de solvant avant la première sténose
- perfusion du produit ou solvant avant la deuxième sténose.

3 - PARAMETRE ETUDE

La modification des ECG endocardiques en zone ischémique consiste en une surélévation du segment ST mesurée en millivolt (mV).

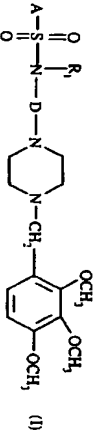
4 - RESULTATS

Les deux sténoses coronaires réalisées dans le groupe contrôle induisant les mêmes modifications électrocardiographiques. Les composés de l'invention administrés par voie intraveineuse aux doses de 1 ou 3mg/kg avant la seconde sténose coronaire réduisent de 48% à 68% la surélévation du segment ST des électrocardiogrammes endocardiques par rapport à l'effet de la première sténose coronaire.

Composés	Surélévation ST endocardique (mV)	
	Sténose 1	Sténose 2
contrôle	1,9	1,9
Exemple 2 1mg/kg	1,5	0,8
Contrôle	2,8	2,9
Exemple 10 3mg/kg	2,5	1,3
Exemple 15 3mg/kg	1,5	0,5

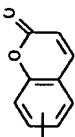
Revendications

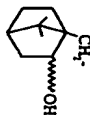
1) Les sulfonamides substitués de formule I :



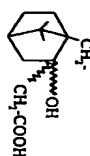
dans laquelle :

- A représente un radical de formule :





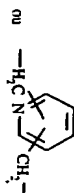
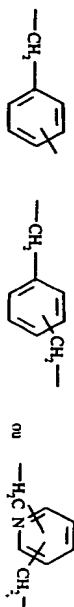
, ou

- R₁ représente :

- a) un atome d'hydrogène,
- b) un radical alkyle linéaire de 1 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, phényle, pyridyle ou thiényle, eux-mêmes éventuellement substitués soit par un ou plusieurs atomes d'halogène, soit par un radical hydroxy,
- c) un radical aldéhyde de 3 à 7 atomes de carbone, ou
- d) un radical alkyne de 3 à 7 atomes de carbone ; et

- D représente :

- a) une chaîne hydrocarbonée linéaire saturée contenant de 2 à 6 atomes de carbone interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou un cycle cyclopropane ou substituée par un gem-diméthyle, ou
- b) un groupement de formule :



- ainsi que leurs sels d'addition physiquement tolérables avec des acides appropriés.

2) Un composé de la revendication 1 qui est N-benzyl N-[3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl)butyl] (isoquinoléin-5-yl) sulfonamide et son isomère.

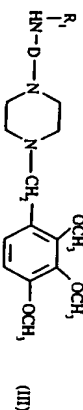
3) Un composé de la revendication 1 qui est le N-(pyrid-3-yl méthyl) N-(3,3-diméthyl 4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) piperazin-1-yl) butyl) (isoquinoléin-5-yl) sulfonamide et son tétrahydrate.

4) Un composé de la revendication 1 qui est le N-éthyl N-(4-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl)méthyl) benzyl) (isoquinoléin-5-yl)sulfonamide et son trichlorhydrate.

5) Le procédé de préparation des composés de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un sulfochlorure de formule II :



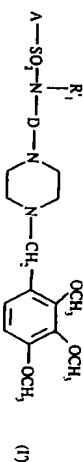
dans laquelle A prend la signification définie dans la revendication 1, avec une amine de formule III :



(III)

dans laquelle R₁ et D ont les significations définies dans la revendication 1, et si on le désire, on transforme les dits composés en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6) Le procédé de préparation des composés de la revendication 1 répondant plus précisément à la formule I' :



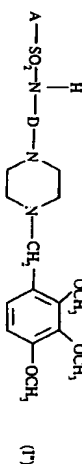
(I')

dans laquelle :

A et D ont les significations définies dans la revendication 1 et R₁ représente :

- a) un radical alkyle linéaire de 1 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, phényle, pyridyle ou thiényle, eux-mêmes éventuellement substitués soit par un ou plusieurs atomes d'halogène, soit par un radical hydroxy,
- b) un radical aldéhyde de 3 à 7 atomes de carbone ou
- c) un radical alkyne de 3 à 7 atomes de carbone

caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés de formule I' :



(I')

dans laquelle A et D ont les significations définies dans la revendication 1, avec de l'hydruure de sodium puis un halogénure de formule II' :

dans laquelle R₁ prend la signification énoncée précédemment et X représente un atome d'halogène, en opérant dans un solvant approprié et si on le désire, on transforme les dits composés en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7) A titre de médicament, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

8) Les compositions pharmaceutiques, utilisables dans le traitement des pathologies ischémiques myocardiques, de l'accident vasculaire cérébral et des manifestations décelées liées aux troubles circulatoires cérébraux chroniques, contenant comme principe actif au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques appropriés.

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
Ep 95 40 0394

EPO FORM 150 (12.02.2000)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Référence concernée	CLASSIFICATION DE LA DEMANDE (INCL)
D, Y	EP-A-0 330 065 (KOMA COMPANY LTD) * le document en entier *	1, 7, 8	C07D217/02 C07D271/12 C07D311/14 C07D285/14 C07D295/12 C07D401/12 C07D213/42
Y	EP-A-0 431 944 (MERCK AND CO. INC.) * revendications *	1, 7, 8	
Y	EP-A-0 525 203 (ASAHI KASEI K.K.) * revendications *	1, 7, 8	
Y	US-A-3 527 768 (GERALD L. BACHMAN) * le document en entier *	1, 7, 8	
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (INCL)			
C07D			
Le présent rapport a été établi pour indiquer les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'établissement de la recherche	Examineur
LA HAYE		19 Avr 11 1995	Henry, J
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
T : objet en principe à la base de l'invention E : document prioritaire sur lequel l'invention repose X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : document de la même catégorie O : divulgué sans écrit P : document prioritaire			
T : objet en principe à la base de l'invention E : document prioritaire sur lequel l'invention repose D : cité dans la demande L : cité pour étayer l'invention A : numéro de la série finale, document correspondant			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☒ OTHER: side text

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.